

6 Synthèse peptidique

EN AUTONOMIE

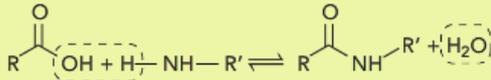
Les peptides sont formés à partir d'acides α -aminés, leur synthèse nécessite la démarche suivante : protection, activation, couplage et déprotection. Quel est le rôle de ces différentes étapes ?

Compétence exigible au baccalauréat

- Extraire et exploiter des informations sur l'utilisation de réactifs chimiosélectifs et sur la protection de fonctions dans le cas de la synthèse peptidique pour mettre en évidence le caractère sélectif ou non d'une réaction.

Synthèse des amides

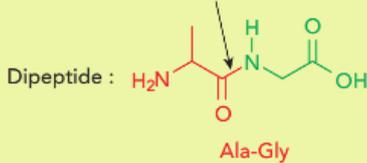
Les amines primaires et secondaires réagissent lentement à chaud avec les acides carboxyliques pour donner un amide :



Liaison peptidique

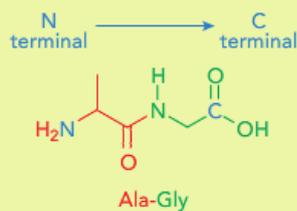
Dans la nature, les acides α -aminés sont combinés sous forme de protéine dont chacune comprend des centaines ou même des milliers d'acides α -aminés. Les petits assemblages d'acides α -aminés sont appelés peptides et la liaison amide qui les assemble est appelée liaison peptidique.

Liaison peptidique



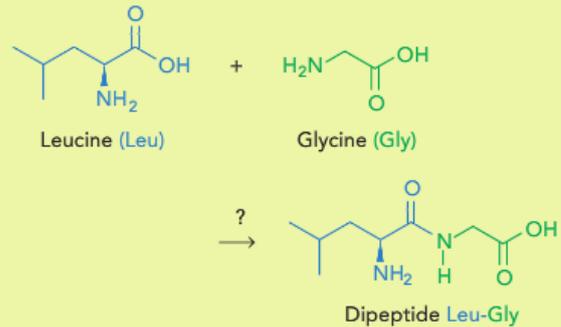
Une nomenclature abrégée conventionnelle est souvent utilisée pour les polypeptides. On dit que le polypeptide s'écrit du N terminal vers le C terminal.

Exemple du dipeptide Ala-Gly :



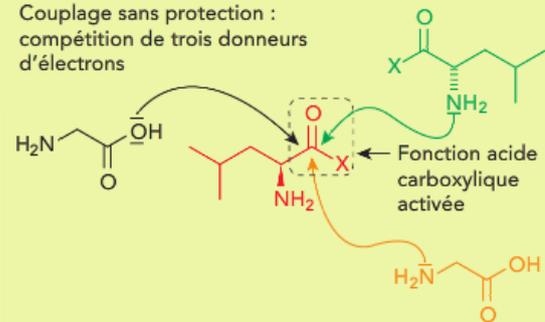
Stratégie de synthèse

« L'aptitude à contrôler la réactivité des groupes amine et acide carboxylique est essentielle pour la synthèse contrôlée des peptides. [...] Commençons par réfléchir à la façon de faire réagir ensemble deux acides α -aminés pour faire un dipeptide : la leucine et la glycine par exemple.



Si nous voulons que le groupement $-CO_2H$ de la leucine réagisse avec le groupement $-NH_2$ de la glycine, nous activerons d'abord l'acide carboxylique. [...] Mais le problème principal vient du fait qu'il y a un autre groupement $-CO_2H$ libre et une autre amine qui peuvent réagir. [...] Pour cette raison nous devons protéger à la fois le groupement $-NH_2$ de la leucine et le groupement $-CO_2H$ de la glycine. »

Couplage sans protection :
compétition de trois donneurs d'électrons



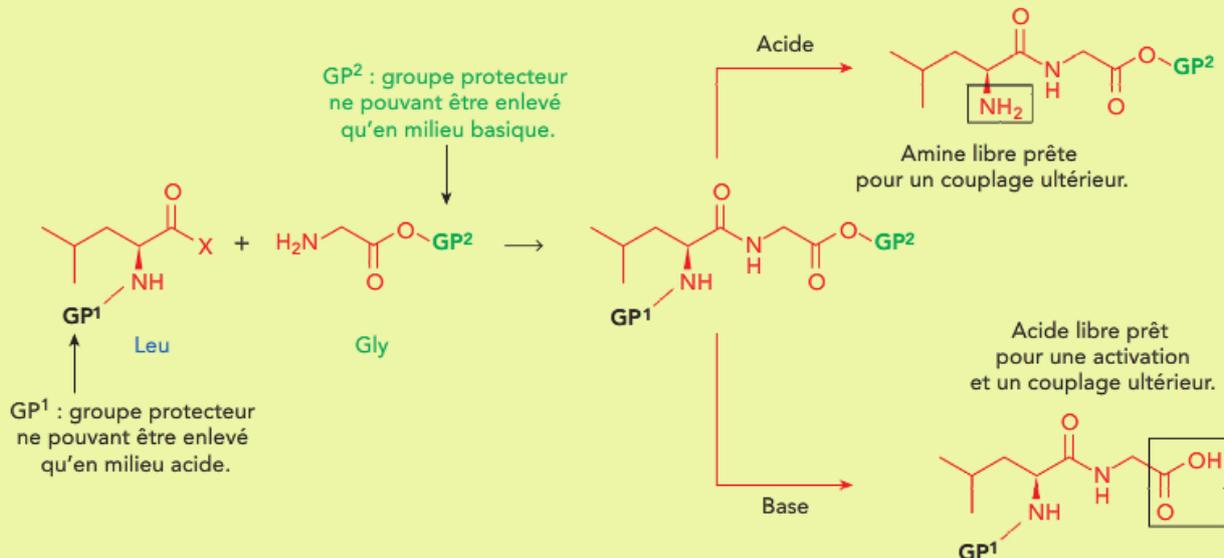
Extrait de J. Clayden, *Chimie organique*, De Boeck, 2003, p. 651.

Procédé Merrifield

« Les peptides sont obtenus par condensation de plusieurs acides α -aminés. L'ordre d'enchaînement de ces acides α -aminés est fondamental. Le procédé proposé par R. B. MERRIFIELD (prix Nobel en 1984) utilise un support polymère qui permet d'enchaîner sans ambiguïté les différents acides α -aminés. Le principe est de construire, acide α -aminé par acide α -aminé, la chaîne peptidique dont une extrémité est attachée au polymère insoluble. »

■ Choix d'un groupe protecteur

« Quel type de groupe protecteur doit-on utiliser? Nous devons pouvoir les enlever après qu'ils ont rempli leur office et donc il n'est pas question d'utiliser, par exemple, un amide pour protéger l'amine. [...] *Idéalement, nous voulons deux groupes que l'on puisse enlever dans des conditions différentes*, tout cela sans rompre la liaison peptidique. »



Extrait de J. Clayden, *Chimie organique*, De Boeck, 2003, p. 651-652.

1 Lorsqu'on souhaite créer une liaison peptidique entre la leucine et la glycine sans prendre de précautions particulières, plusieurs dipeptides sont obtenus.

a. Écrire les formules semi-développées de ces dipeptides et les nommer en utilisant la nomenclature abrégée conventionnelle.

b. La réaction entre la leucine et la glycine est non sélective. Justifier cette affirmation.

2 a. Identifier dans les deux acides α -aminés, leucine et glycine, les sites accepteur et donneur de doublet d'électrons.

b. Quels sont les sites qui doivent réagir pour conduire au dipeptide souhaité?

c. Représenter, par des flèches courbes, le mouvement des doublets d'électrons permettant d'expliquer la formation de la liaison peptidique.

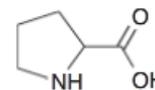
3 Pourquoi active-t-on la fonction acide carboxylique?

4 Pour quelle raison n'utilise-t-on pas une fonction amide pour protéger la fonction amine?

5 Dans le cas de la synthèse d'un polypeptide, justifier pourquoi il est nécessaire d'opérer de la façon décrite dans le passage en italique.

6 a. Une fois le dipeptide Leu-Gly synthétisé, quelle fonction doit-on déprotéger pour continuer la synthèse de l'ocytocine?

b. On donne ci-contre la formule de la proline.



Écrire la formule topologique du tripeptide Pro-Leu-Gly.

c. Quelles sont les fonctions à protéger et à activer pour synthétiser ce tripeptide?

7 a. Lors de la synthèse du dipeptide Leu-Gly, quel est le rendement final si le rendement de chaque étape est de 90 %?

b. Que devient le rendement, dans ces conditions, pour un polypeptide composé de dix acides α -aminés?

c. Quel avantage présente l'utilisation d'un polymère insoluble, dans le procédé Merrifield, par rapport à une synthèse classique en phase homogène?

Un pas vers le cours...

8 Rédiger un texte donnant :
– la définition d'un groupe protecteur ;
– les propriétés qu'il doit posséder.

Données :

électronégativité : O : 3,4 ; C : 2,5 ; H : 2,2 ; N : 3,0.